

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-112923

(43) 公開日 平成7年(1995)5月2日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 7/06

31/365

識別記号

A D A

A D S

庁内整理番号

9454-4C

F I

技術表示箇所

// C 0 7 D 307/88

審査請求 未請求 請求項の数5 書面 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-289710

(22) 出願日 平成5年(1993)10月15日

(71) 出願人 391039391

株式会社イムノ・ジャパン

東京都杉並区荻窪4丁目28番14-701号

(72) 発明者 田村 學造

東京都大田区山王2丁目17番12号

(72) 発明者 安藤 邦雄

神奈川県川崎市高津区下作延1877番地

(72) 発明者 中村 徹雄

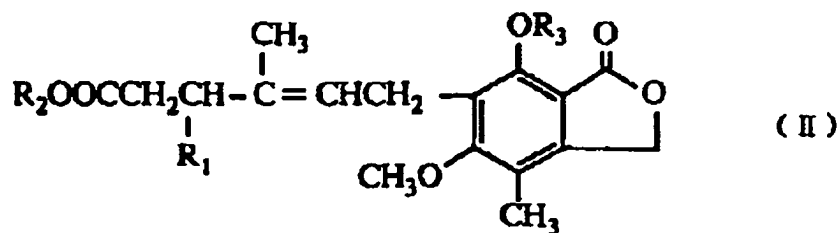
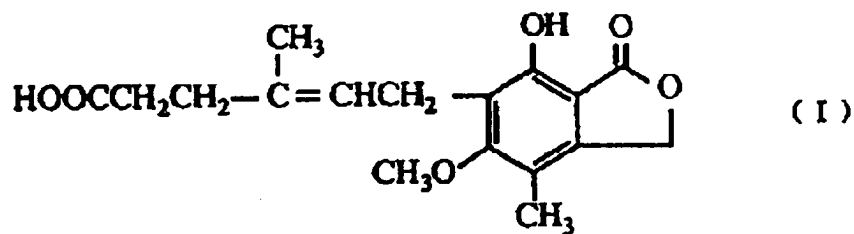
東京都杉並区荻窪4丁目28番14-701号

(54) 【発明の名称】 新規育毛剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】種々の原因で起こるヒトおよび動物の脱毛に対し新しい治療剤を提供する。

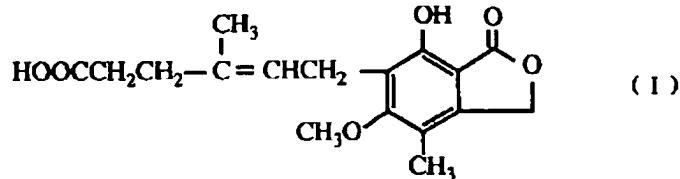
【構成】式(I)で示されるミコフェノール酸、または式(II)で示されるミコフェノール酸誘導体を有効成分とする育毛用医薬組成物。

(式(II)において、R¹はHまたはOH、R²はHまたはCH₃、R³はHまたはCOCH₃を示す)

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記の一般式(I)で示されるミコフェノール*

*ール酸、またはその誘導体を有効成分とする新規育毛用医薬組成物およびその製法。

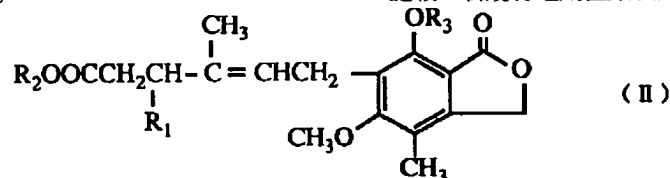


【請求項2】皮膚に適用する剤状を有することを特徴とする、請求項1記載の新規育毛用医薬組成物およびその製法。

【請求項3】剤状が噴霧剤、エアゾル剤、液剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏のうちの一種から選択されるものであることを特徴とする請求項2記載の新規育毛用医薬組成物およびその製法。

※【請求項4】ミコフェノール酸または、その誘導体の含有量が、0.01~6%、望ましくは0.05~1%であることを特徴とする、請求項1ないし3記載の新規育毛用医薬組成物およびその製法。

【請求項5】ミコフェノール酸誘導体が下記の一般式(II)で示されることを特徴とする請求項1ないし4記載の新規育毛用医薬組成物およびその製法。

(式中、R₁は水素原子もしくは水酸基、R₂は水素原子もしくはメチル基、R₃は水素原子もしくはアセチル基を意味する。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はミコフェノール酸及びその誘導体を有効成分とする新規育毛用医薬組成物及びその製法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】頭部の脱毛及び禿頭は男性、特に若い男性にとって大きな悩みの種であり、今日の育毛剤及び男性用カツラ市場の隆盛は、男性の毛髪市場がいかに大きな市場であるかを端的に物語っている。男性が毛髪に対してどれほど関心をもっているかは、大学生(男性)の意識調査によると、約40%が何らかの意味で毛髪の状態に関心をもっていることから明らかである。青年層および中年層男性の頭髪が抜け落ちる理由は、男性ホルモンと女性ホルモンのバランス崩壊に起因すると言われるが、研究が進んでいないので詳細は明らかではない。一方、病的な円形脱毛症は、ストレスに起因すると言われるが、なぜ頭部の毛髪が円形に抜け落ちるのかはわかっていない。

【0003】イヌ及びネコなどのペットも、しばしば原因不明のままに毛が抜け落ちることがある。このような抜け毛は、単にペットばかりでなく飼い主にとっても深刻な問題である。

【0004】原因不明で毛が抜ける症状は、さしたる研究の蓄積もないままに開発された種々雑多な薬物により治療されている。しかし、ほとんど場合、抜け毛の原因は不明であり、これらの育毛剤は対症療法にとどまっているのが現状である。既存薬剤の作用機作は、①毛が抜★50

20★け落ちた皮膚の血液循環を促進する、②エネルギー源を皮膚に供給する、③皮膚に軽い炎症を起こさせ、間接的に毛根を刺激するなど、直接に毛根に働きかけて発毛を促すものではなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、1968年以来永年にわたりミコフェノール酸及びその誘導体について研究を重ねてきた(J. Antibiotics 21:649-652, 1968, ibid. 22:165-169, 1969, ibid. 22:297-302, 1969, ibid. 23:408-413, 1970)。これらの研究とは別に、ミコフェノール酸はBリンパ球が関与する抗体産生を抑制すること(A. Mitsui & S. Suzuki, J. Antibiotics 22:358, 363-1969)及びTリンパ球が関与する同種皮膚移植の拒絶反応において、移植片の生着期間を延長させる活性を有すること(大杉義征他、移植 7:257-259 1972)なども、1960年代後半から1970年前半にかけ本発明者の共同研究者により明らかにされた。そのためミコフェノール酸は臓器移植における拒絶反応を抑制する免疫抑制剤として開発が進められている。ミコフェノール酸の作用機作は、フランクリンら(T. J. Franklin & J. M. Cook, Biochem. J. 113:515-524, 1969)によりイノシン酸からグアニル酸への合成経路を阻害する点あることも、すでに報告されている。

【0006】発明者らは上記研究の副産物として、ミコフェノール酸を経口、腹腔内、皮下あるいは静脈内に投与されたマウスが、対照と比べ著しく多毛になることを見いだした。ミコフェノール酸の多毛化効果は非常に特

異的で、ミコフェノール酸を過量に投与したため成長が障害されたマウスでも、多毛化現象だけはまったく障害を受けない。つまり毒性により身体の大部分が成長停止しないし体重減少に陥っても、体毛だけは逆に成長が促進されるのである。しかもミコフェノール酸の多毛化作用は、母化合物のみならず、①有機化学的にミコフェノール酸の水酸基あるいは側鎖のカルボン酸を修飾した誘導体、さらに②ミコフェノール酸の側鎖が酸化され水酸基が付加したフタレキシン（特願昭63-121188）及びその誘導体にも認められる。

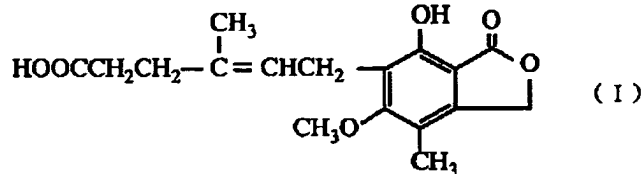
【0007】そもそも発毛ないし脱毛の機作は、自然科学が発達した現在でも、明瞭でない点が多い。死体を放置しておいても、髭だけは生前と同様に伸びてきたり、逆にストレスにさらされると、毛髪が多量に抜け落ちる現象はよく知られている。つまり毛髪は身体の新陳代謝がほとんど停止した状態でも、成長を続ける強い生命力を持っていて、必ずしも身体の成長あるいは栄養状態と同調して成長するものではないらしい。毛髪でさらに不思議なことは、Tリンパ球の活性を特異的に抑制するシクロスポリン及びFK-506などの免疫抑制剤は、多かれ少なかれ多毛化作用を示すことである。したがって、Tリンパ球の活性を抑制するミコフェノール酸およびその誘導体（以後、「本化合物群」と称する）が示す多毛化作用は、上記の免疫抑制剤と共通の機作に基づくことが推定される。

*【0008】

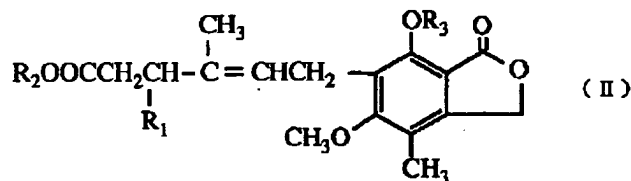
【課題を解決するための手段】本発明者らは、動物実験レベルで認められる本化合物群の多毛化作用を、さらにいろいろな角度から検討した。本化合物群を経口、皮下ないし静脈内などの経路から全身投与することは、二重の意味で不合理である。一つは本化合物群は分子量が320ダルトン内外であるから、製剤化いかんによっては皮膚から効率よく吸収させ、発毛を支配する部位に十分な量を到達させることができるからである。したがって、外用剤としての投与経路を選んだ方が、はるかに少ない量の薬物で安全に目的を達成することができる。さらに、本化合物群は、肝臓で速やかに不活性型のグルクロナイドに変換されるので、経口、皮下ないし静脈内などの経路から投与した場合に必要とされる部位に到達する量は非常に少ない。むしろ、外用剤として塗布し、皮膚濃度を有効レベルに到達させれば、あとは無毒化されて排泄されるので安全性が非常に高い。

【0009】そこで本発明者らは、本化合物群を外用剤として製剤化し、各種動物の皮膚に塗布し育毛作用および副作用を検討した。その結果、これら化合物は外用剤として皮膚に塗布されると、副作用もなく優れた育毛効果を発揮することを見だし、本発明を完成するに至った。

【0010】即ち、本発明は下記的一般式（I）、



もしくは、下記的一般式（II）



（式中、R₁は水素原子もしくは水酸基、R₂は水素もしくはメチル基、R₃は水素原子もしくはアセチル基を意味する。）で示されるミコフェノール酸及びその誘導体を有効成分とする新規育毛用医薬組成物及びその製法を提供するものである。また、本発明はその剤状が噴霧剤エアゾル剤、液剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏のうちの一種から選択される新規育毛用医薬組成物およびその製法を提供するものであり、さらに、ミコフェノール酸またはその誘導体の含有量が、0.01～6%、望ましくは0.05～1%である新規育毛用医薬組成物およびその製法を提供するものである。

【0011】本化合物群は、水にはほとんど溶解しない※50

※が、遊離酸として製剤化する場合にはアルカリを加えてpH6.0～6.8まで中和すると、数%は水に溶解するようになる。本化合物群はこのpH範囲では非常に安定なので、無菌ろ過をしなくても高圧蒸気滅菌することにより、長期保存が可能な無菌溶液とすることができる。このようにして調製したミコフェノール酸の無菌溶液は、遮光した容器内では室温で3年以上の長期保存に耐える。また、本化合物群は水～エタノール系の混合溶媒、例えば、毛髪用剤の溶媒として選択されることが多い25～50%のエタノールを含有する水によく溶けるので、製剤化に際し溶媒の選択に迷うことはない。エタノールを含有する水に溶かした場合でも、遮光した容器

に保存することにより、本化合物群の製剤を高度に安定に保存することができる。

【0012】効力を確認するため、50%エタノール含有の精製水にミコフェノール酸を0.05%溶解し、毛周期が休止期に入ったウサギを用いて発毛試験を実施した。その結果、ミコフェノール酸投与区は対照区と比べ発毛が4週間早く、かつ毛の密生が顕著で、強い発毛促進効果を認めることができた。同様な発毛促進効果は、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ヒトなどで認められるので、本化合物群が示す発毛促進作用は、すべての哺乳動物種を網羅する普遍的な作用である。

【0013】本化合物群を塗布剤として製剤化するに際しては、水、エタノール、グリセリンなどに溶解して製剤化するが、有機溶媒及び界面活性剤を加え乳剤型のローションとすることもできる。また常法により、乳剤性基剤を用いた油中水型のコールドクリーム、水中油型のバニシングクリームおよび水溶性基剤を用いたマクロゴール軟膏などに製剤化することができる。

【0014】本化合物群は、単独で用いても強力な発毛促進効果を示すが、一般的に用いられる養毛・育毛成分、例えば、塩化カプロニウム、センブリ・エキス、ニンニク・エキス、ビタミンE、トウガラシ・チンキ、カンタリスチンキ、ショウキョウチンキ、ヒノキチオール、パントテン酸カルシウム、セファランチン、高麗ニンジン、メントール、サリチル酸などから選ばれた一つ以上の成分を共存させた合剤とすることもできる。

【0015】

【作用】本発明の新規育毛用医薬組成物は、いわゆる若禿および円形脱毛症などで毛髪が異常に抜け落ちる状態を急速に停止させ、きわめて短時間で毛髪を正常な状態に復帰させることができる。また、イヌ及びネコなどのペットにおける脱毛を予防し、発毛を促進するため、毛が抜けた部位に塗布すると急速に毛を生え揃わせることができる。本発明の製造方法により前記のような活性を有する新規医薬組成物を得ることができる。

【0016】以下に実施例をあげるが、例示のために示したものであって、本発明を制限するものではない。

【0017】

【実施例1】ミコフェノール酸を有効成分とするチンキ剤を以下の製法により調製した。ミコフェノール酸0.25g、メントール0.1g、カルボキシメチルセルローズ・ナトリウム塩0.5gを50mlの50%含水エタノールに溶かし、トリエタノールアミンを加えてpH5.0に中和した。次に50%含水エタノールを加えて100mlとし、遮光のガラス容器に貯蔵した。

【0018】

【実施例2】フタレキシンを有効成分とするクリーム剤を以下の製法により調製した。フタレキシ1.0g、ポリオキシエチレン(20)ベヘニルエーテル2.4g、ソルビタン・モノパルミテート1.6g、パルミチ

ン酸イソステアリル5g、ミリスチン酸イソプロピル3g、脱水ラノリン1.5g、MCステアリン酸1g、セタノール1.0g、ミツロウ2g、パラフィンワックス2g、鯨ロウ2.0g、メチルパラベン0.1g、ブチルパラベン0.1gよりなる混合物を80℃に加温溶解し、激しく攪拌しながら精製水28mlを加え、完全に乳化させた。一方、ほう砂0.5g、カーボポール940(2%水溶液)10g、プロピレングリコール10gを精製水30mlに溶かし、加温して温度を82℃まで上昇させた。前者を攪拌しつつ温度を80℃に維持しながら、後者を少しずつ加え乳化させた。加え終わったら35℃まで攪拌冷却し、放置して脱泡したのち、容器に充填した。

【0019】

【実施例3】ミコフェノール酸メチルエステルを有効成分とするクリーム剤を以下の製法により調製した。ミコフェノール酸メチルエステル0.5g、アニオン性自己乳化型ワックス(NIKKOL WAX-100)10.0g、ミリスチン酸イソプロピル3.0g、流動パラフィン(#70)3.0g、セタノール4.0g、メチルパラベン0.1g、ブチルパラベン0.1gを精製水30mlに懸濁して攪拌しながら80℃に加熱した。次にプロピレングリコール10gを精製水40mlに溶かして82℃に加熱した。両者が所定の温度に達したら、前者を激しく攪拌しながら、後者を少しずつ加えて乳化した。加え終わった後、42℃になるまで攪拌冷却を続けた。放置して冷却後、脱泡してから容器に充填した。

【0020】

【実施例4】アセチル・ミコフェノール酸を有効成分とするヘア・リキッドを以下の製法により調製した。アセチル・ミコフェノール酸0.2g、ポリオキシエチレン(60)ヒマシ油7g、ユニループ50MB-168(日本油脂社製)12gをエタノール50mlに溶かし、40℃に加温した。別にプロピレングリコール5gを製製水25mlに溶かし、40℃に加温した。前者を攪拌しながら後者を少しずつ加え、混合した。全部加え終わったら加熱を止め、放置して脱泡し、十分に冷却してから容器に充填した。

【0021】

【実施例5】実施例1において得られた本発明育毛用医薬品組成物のウサギにおける発毛促進効果を、次の通り検討した。体重2.5kgの雄性ニュージーランド系家兎5頭を発毛が同調期にあることを見きわめてから、両方の側腹部の二カ所の毛を動物用バリカンで一辺が約3cmになるように正方形に刈り上げた。各側腹部の1カ所を対照区とし、別の1カ所を薬物塗布区とした。薬物塗布区には隔日に一回、実施例1で調製したミコフェノール酸チンキ1.0mlを塗布して擦り込み、対照区にはミコフェノール酸だけを除去したほかは実施例1と同

7

一組成をもった液を1ml塗布した。毛を刈り上げた部分における発毛状態を、薬物塗布区と対照区の間で比較すると、完全に毛が生え揃うまでに要する時間は、薬物塗布区の方が約4週間早かった。

【0022】

【実施例6】実施例2において得られた本発明育毛用医薬品組成物のマウスにおける発毛促進効果を次の通り検討した。発毛が同調期にある5週令のC57BL系マウス10頭を実験に使用した。バリカンで両脇腹の毛を2cm角に刈り取り、一方を薬物塗布区、他方を対照区とした。薬物塗布区には実施例2で調製したフタレキシソール・クリーム約0.5gを一日一回、日曜を除く毎日塗布してよく擦り込んだ。対照区はフタレキシソールを除いたほかは実施例2と同一の組成をもったクリームを擦り込んだ。発毛状態を3日ごとに観察し、バリカンで刈り込んだ部位が、周囲と区別できなくなるまでの時間を求めた。その結果、薬物塗布区は、対照区と比べ、バリカンで刈り込んだ部位の体毛が生え揃い、周囲と見分けがつかなくなるまでの時間を平均31日短縮した。

【0023】

【実施例7】実施例3において得られた本発明育毛用医薬品組成物のマウスにおける発毛促進効果を次の通り検討した。発毛が同調期にある5週令のC57BL系マウス10頭を実験に使用した。バリカンで両脇腹の毛を2cm角に刈り取り、一方を薬物塗布区、他方を対照区とした。薬物塗布区には実施例3で調製したミコフェノール酸メチルエステル・クリーム約0.5gを一日一

8

回、日曜を除く毎日塗布してよく擦り込んだ。対照区はミコフェノール酸メチルエステルを除外したほかは、実施例3と同一の組成をもったクリームを擦り込んだ。発毛状態を3日ごとに観察し、バリカンで刈り込んだ部位が、周囲と区別できなくなるまでの時間を求めた。その結果、薬物塗布区は対照区と比べ、バリカンで刈り込んだ部位の体毛が生え揃い、周囲と見分けがつかなくなるまでの時間を平均28日短縮した。

【0024】

- 10 【実施例8】実施例4において得られた本発明育毛用医薬品組成物のウサギにおける発毛促進効果を次の通り検討した。発毛が同調期にあることを見きわめた体重2.5kgの雄性ニュージーランド系家兎5頭を使用した。ウサギの両側腹部の二カ所の毛を、動物用バリカンで一边が約3cmになるように正方形に刈り上げ、1カ所を対照区とし、別の1カ所を薬物塗布区とした。薬物塗布区には隔日に一回、実施例4で調製したアセチル・ミコフェノール酸チンキ1.0mlを塗布して擦り込み、対照区にはアセチル・ミコフェノール酸を除去したほかは実施例4と同一組成をもった液1mlを隔日に一回塗布した。完全に体毛が生え揃うまでに要する時間は、対照区と比べ薬物塗布区の方が約3週間早かった。

【0025】

【発明の効果】以上詳しく説明した通り、本発明医薬品組成物は哺乳類の発毛促進効果を有しており、副作用もない。